

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
12. September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/070031 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61L 27/44**,
27/46, 27/48, 27/54, A61F 2/28

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP01/12867

(22) Internationales Anmeldedatum:
7. November 2001 (07.11.2001)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
100 55 465.2 9. November 2000 (09.11.2000) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Aus-
nahme von US): **BLZ BAYERISCHES LASERZEN-
TRUM GEMEINNÜTZIGE FORSCHUNGSGE-
SELLSCHAFT MBH** [DE/DE]; Konrad-Zuse-Strasse
4-6, 91052 Erlangen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **TANGERMANN,
Katja** [DE/DE]; Würzburger Ring 48, 91056 Erlangen
(DE). **BAUER, Jochen** [DE/DE]; Mozartstrasse 60, 91052
Erlangen (DE).

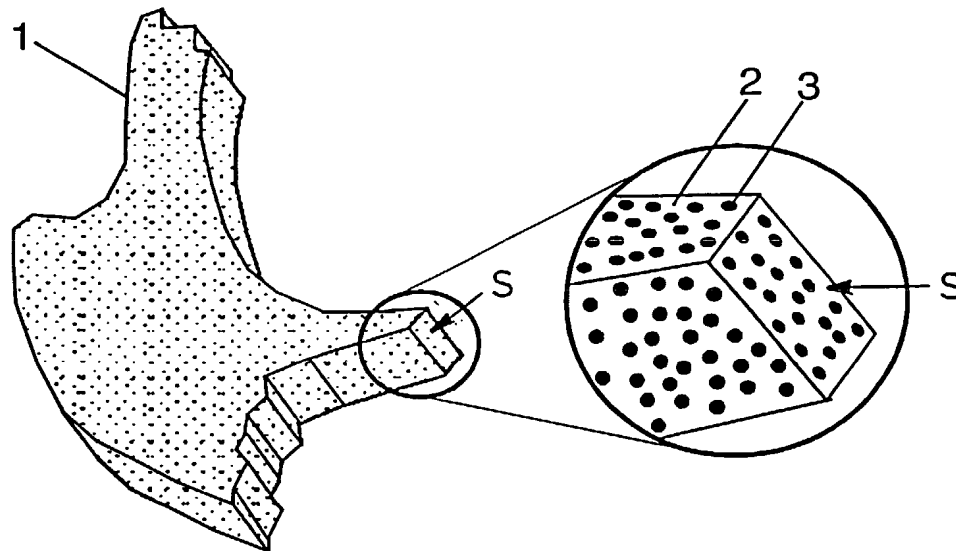
(74) Anwälte: **HÜBNER, Gerd** usw.; Königstrasse 2, 90402
Nürnberg (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ,
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU,
ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: BONE REPLACEMENT MATERIAL AND METHOD FOR THE PRODUCTION OF A BONE REPLACEMENT IM-
PLANT

(54) Bezeichnung: KNOCHENERSATZWERKSTOFF UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG EINES KNOCHENER-
SATZ-IMPLANTATS



(57) Abstract: The invention relates to a bone replacement material, especially for the treatment of bone defects after surgical intervention, consisting of the following main components: a matrix material (2) made of a biocompatible, laser-sinterable polymer material, especially a thermoplastic polymer material, and filling material particles (3) made of inorganic, non-metal materials, especially bioinert or bioactive materials, which are at least partly embedded in the matrix material (2).

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]



WO 02/070031 A1



(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(57) Zusammenfassung: Ein Knochenersatzwerkstoff, insbesondere für die Versorgung von Knochendefekten nach operativen Eingriffen weist folgende Hauptbestandteile auf: ein Matrixwerkstoff (2) aus einem biokompatiblen, lasersinterbaren, insbesondere thermoplastischen Polymermaterial, und in den Matrixwerkstoff (2) zumindest teilweise eingebettete Füllstoffpartikel (3) aus anorganischen, nichtmetallischen, insbesondere bioinerten oder bioaktiven Materialien.

Knochenersatzwerkstoff und Verfahren zur Herstellung eines Knochenersatz-Implantats

Die Erfindung betrifft einen Knochenersatzwerkstoff, insbesondere für die
5 Versorgung von Knochendefekten nach operativen Eingriffen, ein Verfahren zur Herstellung eines Knochenersatz-Implantats aus einem solchen Knochenersatzwerkstoff und ein Knochenimplantat selbst.

- Die vorliegende Erfindung liegt auf dem Gebiet der Implantatmedizin im
10 Zusammenhang mit Knochendefekten, wie z.B. nach einer Tumorresektion, Traumabehandlung oder bei der Rekonstruktion angeborener Fehlbildungen. Hauptanwendungsgebiet sind Defekte von Schädelkalotte und Orbitadach und alle weiteren Knochendefekte, die rekonstruktive oder funktionsbedingte Eingriffe am Patienten nötig machen. Daraus ergeben sich für die
15 Entwicklung sogenannter "Tailored Implants" folgende Entwicklungsziele:
- Entwicklung von Prothesen und Implantaten, welche die bildgebende Diagnostik nicht stören,
 - Entwicklung von Prothesen mit einem dem Knochen angepaßten E-Modul und einer im Belastungsfall ausreichenden Festigkeit,
 - 20 - Optimale Fixierung und Positionierung der Prothesen und Implantate im/am Knochen,
 - Verfolgungsmöglichkeit des postoperativen Verlaufes durch bildgebende Diagnostik,
 - Individuelle, aus ästhetischen Gründen dem Patienten angepaßte Implantatgeometrie,
 - 25

- 2 -

- Überprüfung der Passgenauigkeit der Implantate an anatomischen Fak-similes und
- Geringe Patientenbelastung.

5 Zum Hintergrund der Erfindung und zum Stand der Technik ist auf folgendes zu verweisen:

Bei der Rekonstruktion und Versorgung von knöchernen Defekten werden körpereigene (autogene) und körperfremde (alloplastische) Materialien eingesetzt.

10 Die Verwendung körpereigenen Knochens oder Knorpels besitzt den Nachteil, daß eine zweite Operation an einer weiteren Stelle des Patienten zur Entnahme des autogenen Materials nötig ist. Dies kann zu einer Beeinträchtigung der Spenderregion meist Wadenbein, Rippe oder Beckenkamm führen. Es entsteht eine zusätzliche Belastung für den Patienten. Eine weitere Beschränkung liegt in der Menge des zur Verfügung stehenden

15 Transplantatmaterials. Ein Nachteil besteht auch in nicht vorhersagbaren Um- und Abbauprozessen von transplantierten Knochen, die bei vollständigem Abbau des Transplantats nach einigen Jahren zu erneuten operativen Eingriffen am Patienten führen.

20 Die Versorgung von Knochendefekten mittels alloplastischer Materialien konzentriert sich auf die Verwendung von Methylmetacrylaten und Titan. Der große Vorteil von körperfremden Materialien liegt in der unbegrenzten Verfügbarkeit. Biologisch verträgliche alloplastische Materialien (Kunststoff, Keramik, Metall) werden in den verschiedensten Bereichen der modernen Medizin bereits erfolgreich und komplikationsfrei als Im-

25 plantate eingesetzt. Diese Materialien benötigen dementsprechend keine zusätzliche Entnahmestelle am Knochen und unterliegen im menschlichen Körper in der Regel keinen Um- oder Abbauprozessen.

- 3 -

Die Verwendung von Polymethylmetacrylaten führt durch die Aushärtung der Kunststoffmasse während der Operation zu verschiedenen Komplikationen. Insbesondere die Hitzeentwicklung während der Polymerisation und die Monomerfreisetzung nach unvollständiger Reaktion können zu Entzündungsreaktionen führen. Weiterhin muß das Implantat im plastischen Zustand vorgeformt und danach ausgehärtet werden. Eine Folge ist, daß durch die vollständige Aushärtung eine Formänderung eintritt, die eine Nachbearbeitung erforderlich macht.

Entscheidend bei der Versorgung von Knochendefekten ist neben der ästhetischen Anpassung in erster Linie die Passgenauigkeit zu den Defekträndern. Das durch die sterile Abdeckung eingeschränkte Operationsfeld erlaubt während der Operation keine umfassende Beurteilung der Kontur. Der exakten individuellen Anpassung sind daher Grenzen gesetzt.

Wünschenswert sind daher Implantatformen, die gezielt dem Patienten angepaßt werden. Mittels Computertomographie (CT) können knöcherne Strukturen exakt abgegriffen und die daraus gewonnenen 3D-Daten für die Implantatfertigung genutzt werden. Basierend auf diesen Datensätzen werden bereits individuelle Hüftendoprothesen und Kranioplastiken über das Computer Aided Design- und Manufacturing (CAD/CAM) aus dem Werkstoff Titan gefertigt.

Der Nachteil dieser metallischen Implantate sind Komplikationen oder Artefakte, die bei der bildgebenden Diagnostik über Röntgen, Computertomographie (CT) oder Kernspintomographie (MRI) entstehen. Besonders nachteilig wirken sich diese Artefakte für die exakte Beurteilung des postoperativen Heilungsverlaufes und insbesondere bei jüngeren Patienten aus,

- 4 -

die aufgrund einer anderen medizinischen Indikation genau auf eine derartige bildgebende Diagnostik im Gebiet des Implantats angewiesen sind.

Ebenfalls kritisch wird in der Fachliteratur bei Langzeitanwendungen von Metallen die Freisetzung von Metallionen und deren Wirkung auf den Organismus diskutiert. Weiterhin kann es aufgrund der stark variierenden E-Modul-Werte von Metallimplantat und Knochengewebe (Ti: 110 GPa, Knochen: spongiös 0,5-3 GPa, cortical 10-25 GPa) zum Knochenabbau infolge des sogenannten "stress shielding"-Effektes kommen. Ein weiterer Nachteil beim Einsatz von Metallen ist, daß diese zur Gruppe der inerten Materialien gehören, so daß sich in der Regel keine kraftschlüssige Verbindung zwischen Implantat und Empfängergewebe ausbilden kann. Die Fixierung des Metallimplantates am Knochen erfolgt daher durch Schrauben und Platten.

Angesichts dieser bekannten Lösungen und ihrer Nachteile bzw. Beschränkungen besteht die Aufgabe der vorliegenden Erfindung darin, einen Knochenersatzwerkstoff bereitzustellen, der eine kraftschlüssige Anbindung an den Knochen ermöglicht, dessen E-Modul an den des Knochens angepaßt ist und der über ein schnelles und einfaches Verfahren zu individuell geformten, patientenspezifischen Endoprothesen zu verarbeiten ist.

Diese Aufgabe wird durch die im Kennzeichnungsteil der Ansprüche 1, 6 bzw. 10 angegebenen Merkmale gelöst. Kern der Erfindung ist dabei die Auswahl der an dem erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff beteiligten Materialien, die im Hinblick auf die ganz unterschiedlichen Aufgabenstellungen einen optimalen Kompromiß darstellen. Ausgegangen wird dabei von einer Mischung aus einem biokompatiblen, lasersinterbaren Polymermaterial als Matrixwerkstoff und Füllstoffpartikeln aus anorganischen,

- 5 -

nichtmetallischen Materialien wie z. B. Keramikpulver. Auch ein Polymer/Keramik-Compound in Pulverform ist möglich. Die anorganischen Füllstoffe sind zumindest bioinert oder vorzugsweise bioaktiv, wie z. B. osteoinduktiv oder osteokonduktiv.

5

Bezüglich der Materialauswahl für die biokompatiblen Polymermaterialien stehen eine Vielzahl von Kunststoffen zur Verfügung, wie z. B. Polyethylen, Polypropylen, Polyethylenterephthalat, Polyvinylchlorid, Polyamid, Polyurethan, Polysulfon, Polysiloxan oder Polytetrafluorethylen. Besonders
10 bevorzugt ist das Material Polyetheretherketon (PEEK), das zur Gruppe der Hochtemperaturthermoplasten gehört. Nähere Ausführungen hierzu sind der Erörterung des Ausführungsbeispiels entnehmbar.

Für die Füllstoffpartikel eignen sich u.a. Calciumphosphate, biokompatible
15 Glaspartikel, wie sie unter der Marke "Bioglas" kommerziell verfügbar sind, oder Kohlenstoffpartikel. Diese Partikel können in Form von Fasern, Kugeln, Whiskern oder Platelets vorliegen. Ihre Teilchengröße liegt vorzugsweise im Bereich von 0,1 bis 200 µm, was im übrigen auch für die Partikelgröße des pulverförmigen Rohmaterials bei der erfindungsgemäßen
20 Herstellung eines Knochenersatz-Implantats zutrifft.

Die Füllstoffpartikel weisen bevorzugtermaßen einen Gewichtsanteil von 5 bis 80% bezogen auf die Werkstoffgesamtmenge auf.

25 Das gemäß Anspruch 6 vorgesehene Verfahren zur Herstellung eines Knochenersatz-Implantats aus dem erfindungsgemäßen Knochenersatzwerkstoff setzt auf das im Zusammenhang mit dem sogenannten "Rapid Prototyping" bekannte Verfahren des Laserstrahlsinterns auf. Das Laserstrahlsintern ist

- 6 -

ein generatives Verfahren, mit dessen Hilfe direkt aus einem 3D-Datensatz Bauteile hergestellt werden können. Über das Laserstrahlsintern können kurzfristig formkomplizierte Bauteilstrukturen einschließlich Hinterschneidungen gefertigt werden. Im Gegensatz zu spanenden Verfahren entsteht
5 das Werkstück durch einen Werkstoffauftrag. Der entscheidende Vorteil des Laserstrahlsinterns von Kunststoffen ist die hohe Flexibilität mit der innerhalb kürzester Zeit komplizierte und individuell geformte Bauteilstrukturen gefertigt werden können. Insoweit ist dieses Verfahren auch für die Herstellung eines Knochenersatz-Implantats hervorragend geeignet, da
10 derartige Werkstücke grundsätzlich jeweils individuell anzufertigen sind.

Schließlich ist es erfindungsgemäß vorgesehen, die Füllstoffpartikel derart in den Matrixwerkstoff aus dem biokompatiblen Polymermaterial einzubetten, daß diese Füllstoffpartikel an der Implantatoberfläche nur teilweise
15 in den Matrixwerkstoff eingebettet sind. Insbesondere bei Verwendung von bioaktiven Füllstoffen, wie Calciumphosphaten oder den erwähnten biokompatiblen Glaspartikeln ist dann keine dauerhafte Verankerung durch Fixierungsmittel notwendig, da durch die freiliegenden Füllstoffpartikel ein kraftschlüssiges Verwachsen zwischen dem Knochen und dem daran anliegenden Implantat erzielt wird. Weitere Funktionen der Füllstoffpartikel
20 liegen darin, daß durch ihren Anteil im Matrixwerkstoff die mechanischen Eigenschaften des Knochenersatzwerkstoffes, wie E-Modul, Festigkeit und Kriechverhalten an das umliegende Knochengewebe adaptierbar sind. Ferner sind solche anorganischen Füllstoffe vorteilhaft zur Sichtbarmachung
25 des polymeren Implantates auf röntgenographischen Aufnahmen, wobei jedoch die bildgebende Diagnostik durch diese Füllstoffe nicht gestört wird. Schließlich beeinflussen die anorganischen Füllstoffpartikel in positiver Weise das Schrumpfverhalten des Matrixwerkstoffes, in dem ein sol-

- 7 -

ches Schrumpfen weitgehend unterbunden wird. Die aus dem Knochenersatzwerkstoff hergestellten Implantate weisen daher also eine hohe Maßhaltigkeit auf.

- 5 Weitere Merkmale, Einzelheiten und Vorteile der Erfindung ergeben sich aus der nachfolgenden Beschreibung, in der ein Ausführungsbeispiel des Erfindungsgegenstandes näher erläutert wird. Es zeigen:

- 10 Fig. 1 eine perspektivische, ausschnittsweise vergrößerte Schemadarstellung eines Knochenersatz-Implantats,
- Fig. 2 einen schematischen, extrem vergrößerten Teilschnitt durch die Grenzfläche zwischen Knochenersatz-Implantat und umliegenden Knochengewebe, und
- 15 Fig. 3 eine Prinzipdarstellung einer Lasersinteranlage zur Herstellung eines Knochenersatz-Implantats.

- Wie aus Fig. 1 deutlich wird, besteht ein lasergesintertes Knochenersatz-
- 20 Implantat 1 aus einem Matrixwerkstoff 2 und darin eingebetteten Füllstoffpartikeln 3. Bei dem Matrixwerkstoff handelt es sich um Polyethenetherketon (PEEK), dessen Eigenschaftsprofil hervorragend für die Verwendung als Matrixwerkstoff ausgelegt ist. PEEK ist gekennzeichnet durch hervorragende mechanische Eigenschaften, eine hohe chemische Beständigkeit
- 25 und damit Langzeitbeständigkeit sowie eine hohe Strahlen- und Verschleißbeständigkeit. Insoweit ist dieser Werkstoff für einen Einsatz im aggressiven Körpermilieu gut geeignet. Ein weiterer Vorteil dieses gegenüber äußeren Einflüssen wenig anfälligen Materials liegt in seiner pro-

- 8 -

blemlosen Sterilisierbarkeit. Die Eignung dieses Materials für den medizinischen Bereich wird auch durch die bestehende FDA-(American Food and Drug Association-) Zulassung dokumentiert.

- 5 Für den Einsatz von PEEK als Knochenersatzwerkstoff sind zwei Punkte zu beachten:
- PEEK wird, wie alle Kunststoffe, der Gruppe der bioinerten Materialien zugeordnet, d.h. daß das Implantat keine Verbindung mit dem Knochengewebe eingehen kann.
- 10 - Der E-Modul von PEEK liegt mit 3,7 GPa im unteren E-Modulbereich des menschlichen Knochens (Spongiosa: 0,5-3 GPa; Compacta: 10-25 GPa), wobei in lasttragenden Endoprothesen ein dem Knochen angepaßter E-Modul eingestellt werden muß.
- 15 Die damit einhergehenden Probleme werden durch die Füllstoffpartikel 3 gelöst. Als besonders geeignet haben sich bioaktive Füllstoffe auf der Basis von Calciumphosphaten herauskristallisiert. Zur Gruppe der Calciumphosphate gehören z.B. der osteoinduktive Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) und das osteokonduktive, vollständig resorbierbare Tricalciumphosphat
- 20 ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$). Beide Materialien werden bereits in der Medizin als synthetisches Knochenmaterial in meist granularer Form für die Auffüllung von Knochendefekten verwendet. Hydroxylapatit ist die anorganische mineralische Phase im Zahn (98 Gew.%) und Knochen (60-70 Gew.%). Aufgrund der geringen Festigkeit sind Hydroxylapatit-Implantate nur für nicht-
- 25 lasttragende Anwendungen bei kleinen Knochendefekten geeignet.

- 9 -

Durch die Zugabe solcher Füllstoffpartikeln wird zum einen der E-Modul und damit die Festigkeit des Materials an den jeweiligen Einsatzzweck angepasst und eingestellt. So erhöht sich der oben angegebene E-Modul von reinem PEEK bei Zugabe von 30 % technischem Glas auf 10 GPa der Mischung. Bei Zugabe von 30 % Carbon wird ein E-Modul von 20 GPa erreicht.

Ferner wird durch die nur teilweise Einbettung der Füllstoffpartikel 3 im Bereich der Oberfläche S des Implantats 1 ein Anknüpfungspunkt für das Einwachsen von Knochengewebe 4 geschaffen. Durch dieses Anwachsen des Knochengewebes 4 an die Füllstoffpartikel 3 entsteht eine kraftschlüssige Verbindung zwischen Implantat 1 und Knochengewebe 4, wie dies in Fig. 2 durch die aus dem Knochengewebe 4 in die Füllstoffpartikel 3 hineinreichenden Schraffurlinien bildlich angedeutet ist.

Die Herstellung des Knochenersatz-Implantats 1 erfolgt über eine in Fig. 3 schematisch dargestellte Lasersinteranlage. Dessen Kernstück ist ein CO₂-Laser 5 mit einer Wellenlänge $\lambda = 10,64 \mu\text{m}$, dessen Strahl mit 6 bezeichnet ist. Über einen Auftragsbehälter 7 wird pulverförmiges Ausgangsmaterial 8, bestehend aus dem pulverförmigen Matrixwerkstoff 2 und den Füllstoffpartikeln 3 in einer Schichtdicke 9 auf eine Bauplattform 10 aufgebracht. Oberhalb dieser Bauplattform 10 liegt der Bauraum 11 für das Implantat. Die Bauplattform 10 ist über einen schematisch angedeuteten Höhenantrieb 12 in vertikaler Richtung verfahrbar.

Zur Vorbereitung der Herstellung eines Implantats 1 werden durch geeignete Vermessungsverfahren, wie beispielsweise die Computertomographie, die dreidimensionalen Geometriedaten für das Implantat 1 ermittelt und in

- 10 -

ein entsprechendes CAD/CAM-System 13 eingegeben. Die entsprechenden Daten werden in geeigneter Weise eingelesen und bearbeitet, damit der gesamte Sinterprozeß vollautomatisch gesteuert werden kann. Entsprechend der gewünschten Bauteilgeometrie wird nun der Laserstrahl über einen vom
5 CAD/CAM-System 13 gesteuerten Scannerspiegel 14 und eine entsprechende Fokussieroptik 15 über die jeweils oberste Schicht des Pulvers 8 geführt. In dem abgescannten Bereich werden der Matrixwerkstoff 2 und die Füllstoffpartikel 3 durch Aufschmelzen zusammengesintert und verklebt. Anschließend wird die Bauplattform 10 um die Schichtdicke 9, die in
10 Abhängigkeit von Pulverkorngröße 10 - 250 µm betragen kann, nach unten gefahren und eine neue Schicht Pulvermaterial 8 aus dem Auftragsbehälter 7 aufgebracht. Es wird wiederum entsprechend den CAD-Daten des Implantats 1 ein bestimmter Bereich dieser Schicht vom Laser 5 abgescannt und das Polymermaterial und die Füllstoffpartikel miteinander versintert.
15 Dabei findet auch eine fester Verbindung mit der vorher gesinterten Schicht statt. Dieser Vorgang wird sukzessiv wiederholt, bis das gesamte Implantat 1 fertiggestellt ist.

Bei der Wahl des Lasers 5 ist im übrigen darauf zu achten, daß das dazu
20 verwendete Thermoplastmaterial für den Matrixwerkstoff eine gute Absorption im Wellenlängenbereich des Lasers 5 aufweist, damit die zum Schmelzen der Materialien benötigte Energiemenge aufgenommen werden kann. Ferner ist für eine optimale Verarbeitung der Kunststoffpulver die Erwärmung des Materiales im Auftragsbehälter 7 und im Bauraum 11 bis
25 kurz unter die Glasübergangstemperatur T_g bzw. bei teilkristallinen Pulvern bis kurz oberhalb der Kristallitschmelztemperatur T_m notwendig. Beispiele für diese Temperaturen für das Material PEEK sind $T_g = 143^\circ\text{C}$ und

- 11 -

$T_m = 334^\circ\text{C}$. Für Polyamid lauten die entsprechenden Werte $T_g = 78^\circ\text{C}$ und $T_m = 260^\circ\text{C}$.

Durch die Verarbeitung eines Knochenersatzwerkstoffes aus biokompatiblen Thermoplastwerkstoffen 2, wie z.B. Polyetheretherketon, und funktionellen Füll- bzw. Verstärkungskomponenten 3, wie z.B. Hydroxylapatit über das Laserstrahlsintern ergeben sich zusammenfassend mehrere Vorteile:

- Anpassung des E-Moduls des Implantates 1 an den des Knochens 4 über die Variation des Füllstoffgehaltes,
- direktes kraftschlüssiges Verwachsen des Implantates 1 mit dem Knochengewebe 4 durch eingelagertes Calciumphosphat 3,
- die strukturierte Oberfläche des lasergesinterten Implantates 1 wirkt stimulierend auf ein kraftschlüssiges Verwachsen mit dem umgebenden Knochengewebe 4,
- im Gegensatz zu metallischen Implantaten ergeben sich keine Komplikationen oder Artefakte bei der bildgebenden Diagnose über Röntgen, CT oder MRI,
- schnelle und direkte Implantatherstellung aus einem 3D-Datensatz (CT-Daten),
- an den Patienten angepaßte, individuelle Endoprothesegeometrie,
- Verkürzung der Operationszeit und der Belastung für den Patienten.

Patentansprüche

1. Knochenersatzwerkstoff, insbesondere für die Versorgung von Kno-
chendefekten nach operativen Eingriffen, **gekennzeichnet durch fol-**
5 **gende Hauptbestandteile:**
 - ein Matrixwerkstoff (2) aus einem biokompatiblen, lasersinterbaren,
insbesondere thermoplastischen Polymermaterial, und
 - in den Matrixwerkstoff (2) zumindest teilweise eingebettete Füll-
stoffpartikel (3) aus anorganischen, nichtmetallischen, insbesondere
10 bioinerten oder bioaktiven Materialien.
2. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet,**
daß als biokompatible Polymermaterialien vorzugsweise Polyethe-
retherketon (PEEK) oder Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Poly-
15 thyleneterephthalat (PET), Polyvinylchlorid (PVC), Polyamid (PA), Po-
lyurethan (PUR), Polysulfon (PSU), Polysiloxan oder Polytetraflu-
rethylen (PTFE) verwendbar sind.
3. Knochenersatzwerkstoff nach Anspruch 1 oder 2, **dadurch gekenn-**
20 **zeichnet, daß** die Füllstoffpartikel (3) aus Calciumphosphaten, biokom-
patiblen Glaspartikeln oder Kohlenstoffpartikeln bestehen.
4. Knochenersatzwerkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 3, **dadurch**
gekennzeichnet, daß die Füllstoffpartikel (3) in Form von Fasern, Ku-
25 geln, Whiskern oder Platelets vorliegen.
5. Knochenersatzwerkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 4, **dadurch**
gekennzeichnet, daß die Füllstoffpartikel (3) eine Teilchengröße im

- 13 -

Bereich von 0,1 bis 200 µm aufweisen.

6. Verfahren zur Herstellung eines Knochenersatz-Implantats aus dem Knochenersatzwerkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **gekennzeichnet durch folgende Verfahrensschritte:**
- Bereitstellen eines als pulverförmiges Gemisch oder Compound-Material aus biokompatiblen, lasersinterbaren, insbesondere thermoplastischen Matrix-Polymermaterial (2) und Füllstoffpartikeln (3) aus anorganischen, nichtmetallischen, insbesondere bioinerten oder bioaktiven Materialien vorliegenden Ausgangsmaterials (8),
 - schichtweises Anordnen des Ausgangsmaterials (8) in einer Pulverschicht (9),
 - Lasersintern einer Lage des Implantats (1) entsprechend vorgegebener Daten der Implantatgeometrie unter Verfestigung des Matrix-Polymermaterials (2) und zumindest teilweiser Einbettung der Füllstoffpartikel (3), sowie
 - sukzessives Wiederholen der beiden vorstehenden Schritte unter Verbindung einer gesinterten Schicht mit der vorher gesinterten Schicht bis zur Fertigstellung des Implantats (1).
7. Verfahren nach Anspruch 6, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Lasersintern derart erfolgt, daß Füllstoffpartikel (3) an der Oberfläche (S) des Implantats (1) freiliegen.
8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Partikelgröße des pulverförmigen Matrix-Polymermaterials (2) zwischen 0,1 und 200 µm liegt.

- 14 -

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 6 bis 8, **dadurch gekennzeichnet, daß** das Ausgangsmaterial (8) vor dem Lasersintern materialabhängig auf eine Temperatur kurz unter der Glasübergangstemperatur oder bei teilkristallinen Materialien kurz über der Kristallitschmelztemperatur erwärmt wird.
- 5
10. Knochenimplantat bestehend aus einem Knochenersatzwerkstoff nach einem der Ansprüche 1 bis 5, **dadurch gekennzeichnet, daß** die Füllstoffpartikel (3) an der Implantatoberfläche (S) nur teilweise in den
- 10
- Matrixwerkstoff (2) eingebettet sind.

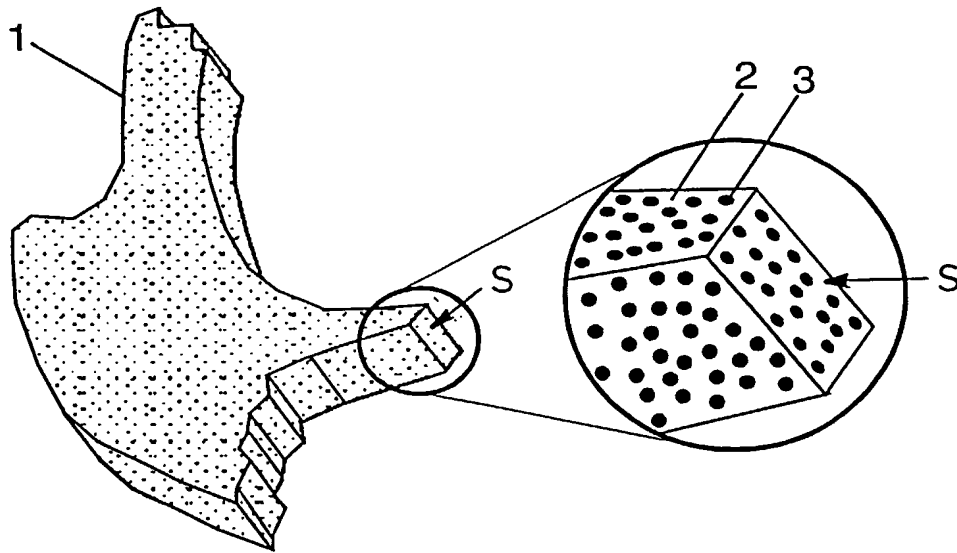


Fig. 1

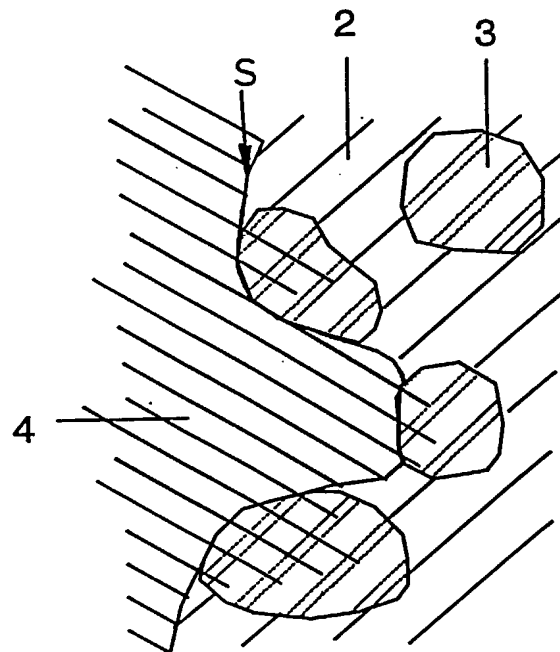


Fig. 2

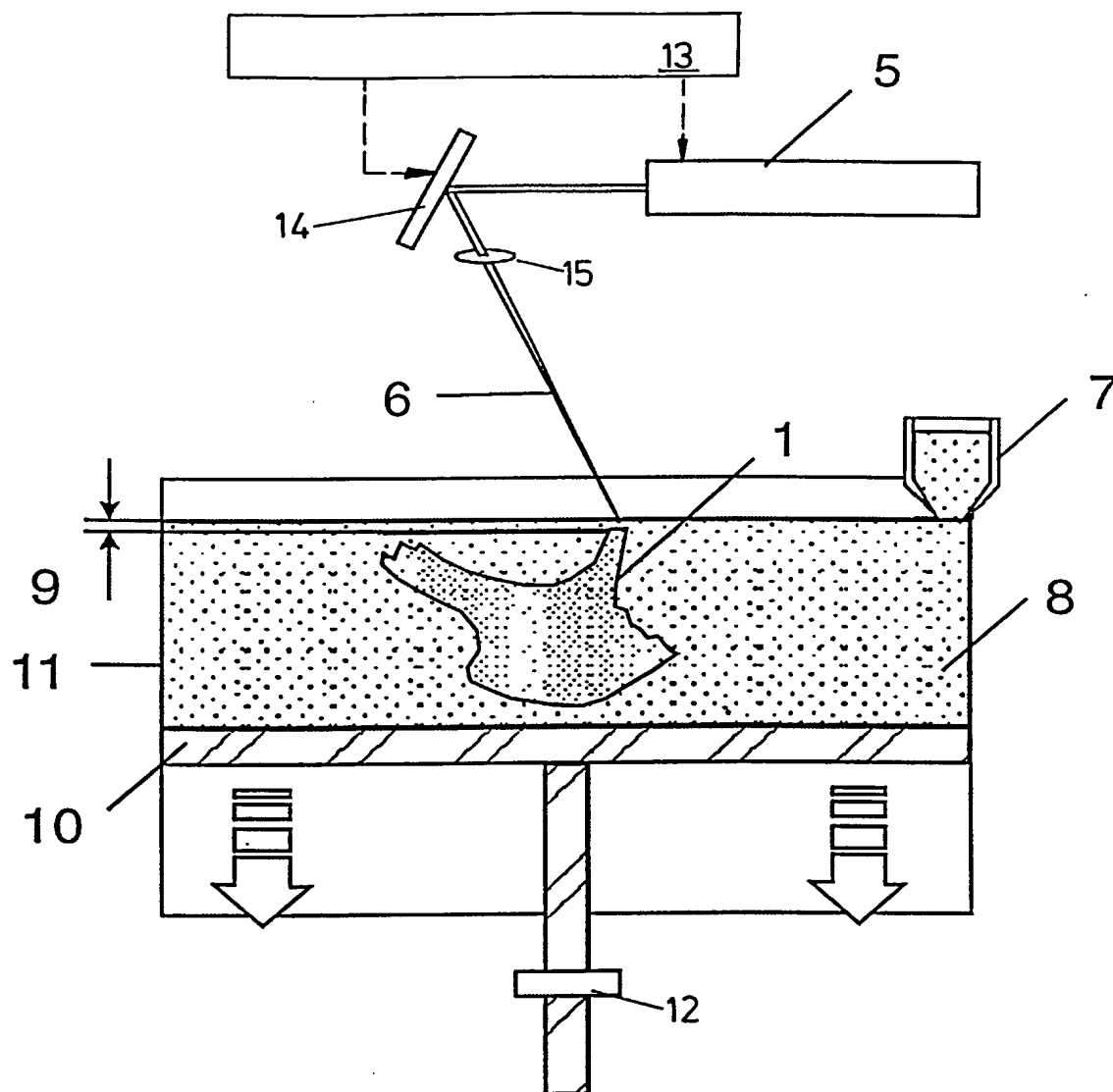


Fig. 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/12867

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/44 A61L27/46 A61L27/48 A61L27/54 A61F2/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L A61F

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, COMPENDEX

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 6 083 264 A (PHILLIPS WALTER A ET AL) 4 July 2000 (2000-07-04) column 3, line 3 column 4, line 21 -column 5, line 27 column 6, line 18 -column 6, line 46 claim 16 --- -/--	1,3-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 April 2002

Date of mailing of the international search report

18/04/2002

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fey-Lamprecht, F

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>VELAYUDHAN S ET AL: "Extrusion of hydroxyapatite to clinically significant shapes"</p> <p>MATERIALS LETTERS, NORTH HOLLAND PUBLISHING COMPANY. AMSTERDAM, NL, vol. 46, no. 2-3, November 2000 (2000-11), pages 142-146, XP004256608</p> <p>ISSN: 0167-577X</p> <p>abstract</p> <p>page 2, left-hand column, line 21 - line 33</p> <p>table 1</p> <p>---</p>	1-5
X	<p>WANG M ET AL: "Chemically coupled hydroxyapatite-polyethylene composites: processing and characterisation"</p> <p>MATERIALS LETTERS, NORTH HOLLAND PUBLISHING COMPANY. AMSTERDAM, NL, vol. 44, no. 2, June 2000 (2000-06), pages 119-124, XP004256466</p> <p>ISSN: 0167-577X</p> <p>abstract</p> <p>page 2, left-hand column, line 5 - line 22</p> <p>---</p>	1-5
X	<p>WANG M ET AL:</p> <p>"Hydroxyapatite-polyethylene composites for bone substitution: effects of ceramic particle size and morphology"</p> <p>BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 19, no. 24, December 1998 (1998-12), pages 2357-2366, XP004168871</p> <p>ISSN: 0142-9612</p> <p>page 1, left-hand column, line 3 - line 20</p> <p>page 2, left-hand column, line 18 - line 36</p> <p>table 2</p> <p>---</p>	1-5
X	<p>WANPENG C ET AL: "Bioactive Materials"</p> <p>CERAMICS INTERNATIONAL, ELSEVIER APPLIED SCIENCE PUBL, BARKING, ESSEX, GB, vol. 22, no. 6, 1996, pages 493-507, XP004040625</p> <p>ISSN: 0272-8842</p> <p>page 500, left-hand column, line 25 -page 501, left-hand column, line 15</p> <p>table 6</p> <p>---</p>	1-5
X	<p>US 5 977 204 A (GREENSPAN DAVID C ET AL)</p> <p>2 November 1999 (1999-11-02)</p> <p>column 3, line 13 - line 30</p> <p>column 4, line 31 - line 42</p> <p>column 6, line 1 - line 19</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 01/12867

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 049 720 A (NAT RES DEV) 21 April 1982 (1982-04-21) page 2, line 8 - line 14 page 3, line 5 - line 12 claims ----	1-5
X	US 4 192 021 A (KOSTER KARI ET AL) 11 March 1980 (1980-03-11) column 2, line 1 - line 49 example 7 ----	1-5
X	US 5 728 157 A (PRESCOTT ANTHONY D) 17 March 1998 (1998-03-17) column 3, line 36 - line 55 column 4, line 30 - line 67 ----	1-5
X	EP 0 795 336 A (TAKIRON CO) 17 September 1997 (1997-09-17) page 5, line 26 - line 49 page 10, line 6 - line 42 examples 8-20 -----	1,3-5,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 01/12867

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
US 6083264	A	04-07-2000	AU	4099899 A		17-01-2000
			WO	0000237 A1		06-01-2000
US 5977204	A	02-11-1999	AU	6970298 A		11-11-1998
			EP	1018978 A1		19-07-2000
			WO	9846164 A1		22-10-1998
			US	6344496 B1		05-02-2002
EP 0049720	A	21-04-1982	GB	2085461 A , B		28-04-1982
			EP	0049720 A1		21-04-1982
			DE	3071699 D1		18-09-1986
			US	5017627 A		21-05-1991
US 4192021	A	11-03-1980	DE	2620890 A1		17-11-1977
			DE	2620891 A1		17-11-1977
			AT	352867 B		10-10-1979
			AT	299377 A		15-03-1979
			CH	632158 A5		30-09-1982
			FR	2350826 A1		09-12-1977
			GB	1562758 A		19-03-1980
			IT	1085566 B		28-05-1985
			NL	7704659 A		15-11-1977
US 5728157	A	17-03-1998	US	5522896 A		04-06-1996
			US	5578086 A		26-11-1996
			AU	5154390 A		05-09-1990
			WO	9009152 A1		23-08-1990
EP 0795336	A	17-09-1997	JP	3215046 B2		02-10-2001
			JP	9135892 A		27-05-1997
			JP	3215047 B2		02-10-2001
			JP	9234242 A		09-09-1997
			JP	3239127 B2		17-12-2001
			JP	9234243 A		09-09-1997
			JP	11226111 A		24-08-1999
			AU	715915 B2		10-02-2000
			AU	6945396 A		01-04-1997
			EP	0795336 A1		17-09-1997
			NO	972191 A		14-07-1997
			US	5981619 A		09-11-1999
			CA	2205231 A1		20-03-1997
			CN	1168105 A		17-12-1997
			WO	9710010 A1		20-03-1997

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L27/44 A61L27/46 A61L27/48 A61L27/54 A61F2/28

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L A61F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, COMPENDEX

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 6 083 264 A (PHILLIPS WALTER A ET AL) 4. Juli 2000 (2000-07-04) Spalte 3, Zeile 3 Spalte 4, Zeile 21 - Spalte 5, Zeile 27 Spalte 6, Zeile 18 - Spalte 6, Zeile 46 Anspruch 16 ---	1,3-6
X	VELAYUDHAN S ET AL: "Extrusion of hydroxyapatite to clinically significant shapes" MATERIALS LETTERS, NORTH HOLLAND PUBLISHING COMPANY, AMSTERDAM, NL, Bd. 46, Nr. 2-3, November 2000 (2000-11), Seiten 142-146, XP004256608 ISSN: 0167-577X Zusammenfassung Seite 2, linke Spalte, Zeile 21 - Zeile 33 Tabelle 1 --- -/--	1-5

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

Z Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

9. April 2002

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

18/04/2002

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Fey-Lamprecht, F

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	<p>WANG M ET AL: "Chemically coupled hydroxyapatite-polyethylene composites: processing and characterisation"</p> <p>MATERIALS LETTERS, NORTH HOLLAND PUBLISHING COMPANY, AMSTERDAM, NL, Bd. 44, Nr. 2, Juni 2000 (2000-06), Seiten 119-124, XP004256466</p> <p>ISSN: 0167-577X</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Seite 2, linke Spalte, Zeile 5 - Zeile 22</p> <p>---</p>	1-5
X	<p>WANG M ET AL:</p> <p>"Hydroxyapatite-polyethylene composites for bone substitution: effects of ceramic particle size and morphology"</p> <p>BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, Bd. 19, Nr. 24, Dezember 1998 (1998-12), Seiten 2357-2366, XP004168871</p> <p>ISSN: 0142-9612</p> <p>Seite 1, linke Spalte, Zeile 3 - Zeile 20</p> <p>Seite 2, linke Spalte, Zeile 18 - Zeile 36</p> <p>Tabelle 2</p> <p>---</p>	1-5
X	<p>WANPENG C ET AL: "Bioactive Materials"</p> <p>CERAMICS INTERNATIONAL, ELSEVIER APPLIED SCIENCE PUBL, BARKING, ESSEX, GB, Bd. 22, Nr. 6, 1996, Seiten 493-507, XP004040625</p> <p>ISSN: 0272-8842</p> <p>Seite 500, linke Spalte, Zeile 25 -Seite 501, linke Spalte, Zeile 15</p> <p>Tabelle 6</p> <p>---</p>	1-5
X	<p>US 5 977 204 A (GREENSPAN DAVID C ET AL)</p> <p>2. November 1999 (1999-11-02)</p> <p>Spalte 3, Zeile 13 - Zeile 30</p> <p>Spalte 4, Zeile 31 - Zeile 42</p> <p>Spalte 6, Zeile 1 - Zeile 19</p> <p>---</p>	1-5
X	<p>EP 0 049 720 A (NAT RES DEV)</p> <p>21. April 1982 (1982-04-21)</p> <p>Seite 2, Zeile 8 - Zeile 14</p> <p>Seite 3, Zeile 5 - Zeile 12</p> <p>Ansprüche</p> <p>---</p>	1-5
X	<p>US 4 192 021 A (KOSTER KARI ET AL)</p> <p>11. März 1980 (1980-03-11)</p> <p>Spalte 2, Zeile 1 - Zeile 49</p> <p>Beispiel 7</p> <p>---</p>	1-5
X	<p>US 5 728 157 A (PRESCOTT ANTHONY D)</p> <p>17. März 1998 (1998-03-17)</p> <p>Spalte 3, Zeile 36 - Zeile 55</p> <p>Spalte 4, Zeile 30 - Zeile 67</p> <p>---</p>	1-5

	-/--	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 795 336 A (TAKIRON CO) 17. September 1997 (1997-09-17) Seite 5, Zeile 26 - Zeile 49 Seite 10, Zeile 6 - Zeile 42 Beispiele 8-20 -----	1,3-5,10

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 01/12867

Im Recherchenbericht angeführtes Patentedokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
US 6083264	A	04-07-2000	AU	4099899 A	17-01-2000
			WO	0000237 A1	06-01-2000
US 5977204	A	02-11-1999	AU	6970298 A	11-11-1998
			EP	1018978 A1	19-07-2000
			WO	9846164 A1	22-10-1998
			US	6344496 B1	05-02-2002
EP 0049720	A	21-04-1982	GB	2085461 A , B	28-04-1982
			EP	0049720 A1	21-04-1982
			DE	3071699 D1	18-09-1986
			US	5017627 A	21-05-1991
US 4192021	A	11-03-1980	DE	2620890 A1	17-11-1977
			DE	2620891 A1	17-11-1977
			AT	352867 B	10-10-1979
			AT	299377 A	15-03-1979
			CH	632158 A5	30-09-1982
			FR	2350826 A1	09-12-1977
			GB	1562758 A	19-03-1980
			IT	1085566 B	28-05-1985
			NL	7704659 A	15-11-1977
US 5728157	A	17-03-1998	US	5522896 A	04-06-1996
			US	5578086 A	26-11-1996
			AU	5154390 A	05-09-1990
			WO	9009152 A1	23-08-1990
EP 0795336	A	17-09-1997	JP	3215046 B2	02-10-2001
			JP	9135892 A	27-05-1997
			JP	3215047 B2	02-10-2001
			JP	9234242 A	09-09-1997
			JP	3239127 B2	17-12-2001
			JP	9234243 A	09-09-1997
			JP	11226111 A	24-08-1999
			AU	715915 B2	10-02-2000
			AU	6945396 A	01-04-1997
			EP	0795336 A1	17-09-1997
			NO	972191 A	14-07-1997
			US	5981619 A	09-11-1999
			CA	2205231 A1	20-03-1997
			CN	1168105 A	17-12-1997
			WO	9710010 A1	20-03-1997